

代謝物 F	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> WP2, WP2 <i>uvrA</i> 株	処理濃度不明 (-S9)	陰性
	DNA 損傷試験 (アルカリ溶出法)	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 (V79)	0.03~3.0 mM (+ラット S9) 0.03~1.0 mM (+マウス S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 1.4. その他の試験

##### (1) ヒト志願者による二重盲検定

成人男性 (6名、年齢 18~45 歳、体重 60~70kg) に、アミトラズ及びプラセボ対照を経口投与し、安全性試験が実施された。被験者にはそれぞれフェーズ 1, 2 及び 3 にアミトラズ 0.0625 mg/kg 体重/日、アミトラズ 0.125 mg/kg 体重/日、プラセボ対照を無作為に割り当て、フェーズ 1~3 まで投与を実施した。投与の間隔は少なくとも 14 日とした。

試験後の検査では全被験者は健康状態良好であった。生命徴候 (血圧、脈拍、呼吸数、体温及び体重)、血液生化学的検査、血液学的検査、内科的診査、尿検査、心電図の各パラメータに臨床的有意と考えられる影響は認められず、精神運動機能 (psychomotor performance) 及び瞳孔反射ではプラセボ投与群と検体投与群に差は認められなかった。

従って、本試験における無影響量は 0.125 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2,3)

##### (2) ヒトにおける急性中毒例 (文献)

17 才の男性におけるアミトラズの急性中毒例が報告されている。

患者は農場労働者であり、圃場で昏睡状態のところを発見された。病院に運ばれた後昏睡は深まり、呼吸低下、動脈性低血圧、徐脈が始まった。症状から有機リン系殺虫剤の中毒が疑われ、硫酸アトロピンによる治療が開始された。しかし臨床症状に大きな変化はなく、また血液中 ChE 分析により、入院から 3 時間後には有機リン系殺虫剤中毒から脱していたことが示された。入院後 24 時間後に患者は意識を取り戻したが、記憶は 48 時間後まで回復しなかった。その後、患者がアミトラズ原液 50cc を飲んだことが明らかになった。患者は入院から 2 日後には問題なしとして退院した。

患者が飲んだのは、アミトラズ 12.5% と芳香族溶媒に加えてエピクロロヒドリン 2.5% を含有する液体と考えられた。中毒時の症状として認められた徐脈、動脈性低血圧、中枢神経系抑制及び呼吸低下はアミトラズを用いた実験において観察されたものと類似の症状であった。しかし、アミトラズは速やかに代謝され、薬理学的作用は短時間に消失することから、この症例で見られた持続的な神経精神的低下は溶媒であるエピクロロヒドリン及び芳香族炭化水素の相加作用あるいは共同作用に起因する可能性も考えられた。(参照 2)

##### (3) 代謝物 B のヒト志願者による経口投与試験

21~41 歳の成人女性 2 人及び男性 4 人に一週間間隔で代謝物 B (2mg、約 0.03 mg/kg 体重/日に相当) またはプラセボ (ラクトース) をカプセル経口投与した。

検体投与群及びプラセボ投与群で観察期間中、差異を示唆するような影響は認められ

なかった。血圧、脈拍数、及び口腔内温度において検体投与群とプラセボ投与群で値に差が認められたが、この差は試験開始時に見られたものと同程度であった。

以上の結果から、アミトラズの代謝物 B はヒトに対し影響は認められなかった。(参照 2,3)

### Ⅲ. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて、「アミトラズ」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、経口投与されたアミトラズは動物体内で速やかに代謝、排泄された。主要排泄は尿中（約 80%TAR）であり、残りは糞中に排泄された。主要代謝物は G、H 及び B であった。植物体内運命試験の結果、果肉への移行は少なく、主要代謝物は B 及び C であった。動物用医薬品としてみづばちに使用した場合、暫定基準値を超えないことは残留試験により確認されている。

アミトラズ及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、アミトラズの最高値は最終散布 21 日後に収穫したなつみかん（果皮）の 1.21 mg/kg、代謝物 B の最高値は最終散布 14 日後及び 28 日後に収穫した温州みかん（果皮）の 1.61 mg/kg であった。

各種運命試験及び残留試験結果から、農産物の暴露評価対象物質をアミトラズ及び代謝物 B と設定した。

各種毒性試験結果から、本剤の影響として中枢神経系に対する軽度の抑制が認められ、イヌで最も感受性が高いことが示唆された。催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、雌マウスでリンパ/細網細胞系腫瘍及び肝腫瘍の発生頻度が増加したが、明らかな毒性を示した高用量でのみで認められ、また遺伝毒性が認められないことから、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。なお、本剤の評価は限られたデータあるいは GLP 規制前のデータを用いざるを得なかったが、評価には支障がないと判断した。

評価に用いた評価書等に記載されている各試験の無毒性量等は表 6 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の 0.25 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0025 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.0025 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	2 年間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.25 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表6 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			農薬抄録	JMPR	米国	カナダ	豪州
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0, 3, 12	3 体重増加抑制等	3 体重増加抑制等	3 体重増加抑制等	/	/
	21日間 反復吸入 毒性試験	0, 0.01, 0.1, 1.0 mg/L	0.01 mg/L 体重増加抑制、攻撃 行動等	— 体重増加抑制、攻撃 行動等	0.01 mg/L 体重増加抑制、攻撃 行動等	/	/
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 15, 50, 200 ppm 雄：0, 0.77, 2.50, 10.2 雌：0, 0.97, 3.13, 12.6	雄：2.50 雌：0.97 興奮性及び攻撃性、 (発がん性は認めら れない)	2.5 興奮性及び攻撃性、 体重増加抑制等 (発がん性は認めら れない)	雄：2.5 雌：0.97 興奮性及び攻撃性、 体重増加抑制等 (発がん性は認めら れない)	/	— 神経過敏及び攻撃行 動
	3世代 繁殖試験	0, 15, 50, 200 ppm 雄：0, 1.29, 4.36, 16.4 雌：0, 1.58, 5.09, 20.1	雄：1.29 雌：1.58 死亡率増加等	親動物：4.4 繁殖毒性：1.3 死亡率増加等	親動物 雄：4.36 雌：5.09 児動物 雄：1.29 雌：1.58 死亡率増加等 (繁殖に対する悪影 響なし)	/	1.29 死亡率増加等
	発生毒性 試験①	0, 1, 3, 12	母動物：3 胎児：3 母動物：体重増加抑 制 胎児：低体重 (催奇形性は認めら れない)	母動物：12 胎児：3 母動物：毒性所見な し 胎児：低体重 (催奇形性は認めら れない)	母動物：3 胎児：12 母動物：体重増加抑 制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	/	— 胎児低体重
	発生毒性 試験②	0, 7.5, 15, 30	/	母動物及び胎児：7.5 母動物：体重増加抑 制等 胎児：尿管及び腎盂	母動物：7.5 胎児：30 母動物：体重増加抑 制等	/	/

動物種	試験	投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			農薬抄録	JMPR	米国	カナダ	豪州
				拡張	胎児：尿管及び腎盂 拡張増加は有意差なし		
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0, 100, 200, 400, 600, 800 ppm 雄：0, 12.6, 25.5, 53.4, 96.2, 108 雌：0, 17.2, 34.5, 68.2, 112, 151	雄：25.5 雌：17.2 体重増加抑制、雄で 攻撃行動の増加等	17 体重増加抑制、雄で 攻撃行動の増加等			— 体重増加抑制、雄で 攻撃行動の増加
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 7, 25, 100, 400 ppm 雄：0, 0.93, 3.36, 13.6, 60.4 雌：0, 0.90, 3.16, 12.8, 56.7	雄：3.36 雌：0.90 自発運動低下、体重 増加抑制等 (発がん性は認めら れない)				
	18ヶ月間 発がん性 試験	0, 25, 100, 400 ppm 雄：0, 2.79, 12.5, 66.5 雌：0, 4.11, 16.3, 84.5	雄：2.79 雌：4.11 体重増加抑制等 400ppm 投与群雌で リンパ/細網細胞系 腫瘍の発生頻度増加	15 400ppm 投与群雌雄 で肝細胞腫瘍が増 加、雌でリンパ/細網 細胞系腫瘍の発生頻 度増加			— 400ppm 投与群でリ ンパ/細網細胞系腫 瘍の増加
	2年間 発がん性 試験	0, 25, 100, 400 ppm 雄：0, 2.3, 9.6, 44.7 雌：0, 2.6, 10.8, 50.1	雄：— 雌：— 雄：胃の過角化症等 雌：肝の過形成結節 等 400ppm 投与群雌で 肝腫瘍の発生率が僅 かに増加	長期毒性：2.3 発がん性：11 体重増加抑制、M/E 比低下、攻撃行動等 400ppm 投与群雌で 肝腫瘍の発生率が僅 かに増加	— 雄で肺腺腫、雌で肝 細胞腺腫及び癌の発 生頻度に用量相関性 の増加傾向		2.2 攻撃行動 肝腫瘍及び癌の増加
ウサギ	発生毒性 試験①	0, 1, 5, 25	母動物：5 胎児：25 母動物：体重増加抑	母動物：25 胎児：5 母動物：毒性所見な	母動物：5 胎児：5 母動物：体重減少、		— 同腹児数減少

動物種	試験	投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			農薬抄録	JMPR	米国	カナダ	豪州
			制、流産等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	し 胎児：流産、同腹児 数減少等 (催奇形性は認められない)	流産 胎児：同腹児数減少、 胎児平均体重低下等 (催奇形性は認められない)	/	
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0, 0.25, 1.0, 4.0	雌雄：0.25  中枢神経系の抑制等	0.25  中枢神経系の抑制等	0.25  中枢神経系の抑制等	/	0.25  血中 Glu 増加
	2年間 慢性毒性 試験	0, 0.1, 0.25, 1.0	雌雄：0.25  軽い中枢神経系の抑制	0.25  軽い中枢神経系の抑制	0.25  軽い中枢神経系の抑制	/	0.25  血中 Glu 増加
ヒト	二重盲検定 試験	0, 0.0625, 0.125	0.125  毒性所見なし	0.13  毒性所見なし	/	0.125  毒性所見なし	/
			NOAEL：0.25 SF：100 ADI：0.0025	NOAEL：1.3 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：0.25 UF：1000 cRfD：0.00025	NOAEL：0.125 SF：10 ADI：0.0125	NOAEL：0.25 SF：100 ADI：0.002
ADI (cRfD)			NOAEL：0.25 SF：100 ADI：0.0025	NOAEL：1.3 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：0.25 UF：1000 cRfD：0.00025	NOAEL：0.125 SF：10 ADI：0.0125	NOAEL：0.25 SF：100 ADI：0.002
ADI 設定根拠資料			イヌ 2年間慢性毒性 試験	ラット 3世代繁殖試 験	イヌ 2年間慢性毒性 試験	ヒト二重盲検定試験	イヌ 2年間慢性毒性 試験

／：試験記載なし -：無毒性量が設定できず（または記載なし）

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 UF：不確実係数 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

2) EMEA は JMPR に準拠

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B	<i>N</i> 2,4-ジメチルフェニル- <i>N</i> メチルホルムアミジン
C	ホルム-2',4'-キシリジド
D	<i>N,N</i> ビス(2,4-キシリル)ホルムアミジン
E	2,4-ジメチルアニリン
F	4-アミノ-3-メチル-安息香酸
G	4-カルボキシ-2-メチル-ホルムアニリド
H	4-カルボキシ-2-メチル-アセタニリド

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
BUN	血液尿素窒素
cAMP	サイクリック アデノシンモノホスフェイト
ChE	コリンエステラーゼ
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
Lym	リンパ球数
M/E 比	顆粒球/赤芽球比
Na	ナトリウム
PCV	血中血球容積
RBC	赤血球数
Seg	分葉核好中球数
TAR	総処理放射能
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能



<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					親化合物		代謝物B		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
みかん(果肉・露地) 1993年	2	1000	1	14	<0.005	<0.005	0.02	0.01*	0.015*
				21	<0.005	<0.005	0.03	0.012*	0.017*
みかん(果皮・露地) 1993年	2	1000	1	14	0.386	0.192	1.39	0.565	0.757
				21	0.272	0.142	1.07	0.518	0.660
温州みかん(果肉・施設) 1993年	2	933T	1	14	<0.005	<0.005	0.078	0.025*	0.030*
			1	28	<0.005	<0.005	0.022	0.013*	0.018*
			1	42	<0.005	<0.005	0.048	0.018*	0.021*
			2	14	<0.005	<0.005	0.044	0.022*	0.027*
			2	28	<0.005	<0.005	0.110	0.042*	0.047*
			2	42	<0.005	<0.005	0.122	0.047	0.052*
温州みかん(果皮・施設) 1993年	2	933T	1	14	<0.05	<0.035	1.17	0.592	0.627*
			1	28	<0.05	<0.035	1.03	0.560	0.595*
			1	42	<0.05	<0.035	0.64	0.395	0.430*
			2	14	<0.05	<0.035	1.38	1.245	1.280*
			2	28	<0.05	<0.035	1.61	1.318	1.353*
			2	42	<0.05	<0.035	1.05	0.782	0.817*
温州みかん(果肉・施設) 1994年	2	933T	1	14	<0.01	<0.01	0.052	0.050	0.060*
				28	<0.01	<0.01	0.065	0.062	0.072*
				42	<0.01	<0.01	0.044	0.044	0.054*
温州みかん(果皮・施設) 1994年	2	933T	1	14	<0.05	<0.05	1.61	1.16	1.21*
				28	<0.05	<0.05	0.85	0.765	0.815*
				42	<0.05	<0.05	0.52	0.34	0.39*
なつみかん(果実・露地) 1993年	2	667~800T	1	45	<0.01	<0.008	0.106	0.083	0.091*
				60	<0.01	<0.008	0.111	0.084	0.092*
				89-90	<0.01	<0.008	0.125	0.072	0.080*
なつみかん(果肉・露地) 1995年	2	800	1	14	<0.005	<0.005	0.03	0.014	0.019*
				21	0.005	0.005*	0.015	0.010	0.015*
なつみかん(果皮・露地) 1995年	2	800	1	14	0.302	0.239	0.63	0.295	0.534
				21	1.21	0.528	1.16	0.445	0.973
なつみかん(全果実・露地) 1995年	2	800	1	14					0.182
				21					0.306
なつみかん(全果実・露地) 1997年	2	1000	1	30	0.173	0.082	0.376	0.240	0.322
				45	0.080	0.036*	0.184	0.173	0.209*
				60	0.048	0.025*	0.190	0.120	0.145*
				90-91	0.026	0.013*	0.245	0.152	0.165*
ゆず(果実・露地) 1993年	1	600T	1	102	<0.01	<0.008*	0.025	0.021	0.029*
			2	51	<0.01	<0.008*	0.100	0.073	0.081*
すだち(果実・露地) 1994年	1	667T	1	42	<0.01	<0.01	0.033	0.030	0.040*
すだち(果実・露地) 1997年	1	1000	1	45	<0.005	<0.005	0.16	0.16	0.165*
				60	<0.005	<0.005	0.08	0.08	0.085*
				90	<0.005	<0.005	0.02	0.02	0.025*
かぼす(果実・露地) 1997年	1	1400	1	44	<0.005	<0.005	0.29	0.29	0.295*
				61	<0.005	<0.005	0.24	0.24	0.245*
				91	<0.005	<0.005	0.17	0.17	0.175*
りんご(果実・露地) 1993年	2	1250	1	30	0.007	0.005*	0.13	0.052*	0.057*
なし(果実・露地) 1993年	4	1000~1250	1	30	<0.005	<0.005	0.24	0.165	0.17*

- ・T：アミトラズ10.0%+ブプロフェジン10.0%乳剤(タイクーン乳剤)、無印のものはアミトラズ20.0%乳剤を使用した。
- ・処理方法は散布とし、それ以外の方法で実施した場合は処理量欄に方法を記載した。
- ・複数の試験機関で検出限界が異なる場合の最高値は、大きい値を示した(例えばA機関で0.006検出され、B機関で<0.008の場合、<0.008とした)。
- ・一部に検出限界以下を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、\*を付した。
- ・全てのデータが検出限界以下の場合には検出限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録アミトラズ（殺虫剤）（平成 18 年 9 月 28 日改訂）：アリスタライフサイエンス株式会社
- 3 JMPR：944\_Amitraz（JMPR Evaluations 1998 Part II Toxicological）（1998）
- 4 US EPA：Toxicology Disciplinary Chapter for the Reregistration Eligibility Decision Document AMITRAZ, PC Code:106201, DP Number:D300297（2004）
- 5 Health Canada：Decision Document, AMITRAZ. E95-02（1995）
- 6 Australia APVMA：Australian Toxicology Evaluation of AMITRAZ（1995）
- 7 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 167 回会合資料 1-1  
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai167/dai167kai-siryou1-1.pdf>)
- 8 食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会第 2 回会合  
(URL ; [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouvaku/kakunin2\\_dai2/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouvaku/kakunin2_dai2/index.html))
- 9 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 10 回会合  
(URL ; [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai10/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai10/index.html))
- 10 2001-ALS-01 のミツバチにおける残留及び分布試験：(財) 畜産生物科学安全研究所、2003 年、未公表
- 11 2001-ALS-01 のミツバチにおける残留及び分布試験(Ⅱ)：(財) 畜産生物科学安全研究所、2003 年、未公表
- 12 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会第 69 回会合  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/doubutu/d-dai69/index.html>)